



TITLE:

膀胱腫瘍に対する局所注入療法(第1報) -抗癌剤(Adriamycin)の効果について-

AUTHOR(S):

安本, 亮二; 山本, 啓介; 杉村, 一誠; 岩井, 省三; 西島, 高明; 西尾, 正一; 岸本, 武利; 前川, 正信

CITATION:

安本, 亮二 ...[et al]. 膀胱腫瘍に対する局所注入療法(第1報) -抗癌剤(Adriamycin)の効果について-. 泌尿器科紀要 1980, 26(8): 989-994

ISSUE DATE:

1980-08

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/122710>

RIGHT:

膀胱腫瘍に対する局所注入療法（第1報）

—抗癌剤（Adriamycin）の効果について—

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室（主任：前川正信教授）

安 本 亮 二・山 本 啓 介
杉 村 一 誠・岩 井 省 三
西 島 高 明・西 尾 正 一
岸 本 武 利・前 川 正 信LOCAL INJECTION THERAPY OF BLADDER CARCINOMA
THE EFFECT OF ADRIAMYCIN TO THE TUMOR (REPORT 1)Ryoji YASUMOTO, Keisuke YAMAMOTO, Kazunobu SUGIMURA,
Shozo IWAI, Takaaki NISHIJIMA, Shoichi NISHIO,
Takatoshi KISHIMOTO and Masanobu MAEKAWA
From the Department of Urology, Osaka City University Medical School
(Director: Prof. M. Maekawa, M.D.)

Seven preoperative patients who had bladder carcinoma were submitted to local injection therapy. Using a 26 gauge needle, 1 to 5 mg of adriamycin (ADM) was injected into the stalk and/or body of the tumor under an endoscopic procedure. After ADM injection, an observation is followed up periodically. Tumor disappeared in two cases (excellent effective), arrest of tumor progression and/or degeneration of a tumor was proved in two (effective), partial degradation of a tumor in one (slightly effective), and no effect in two.

The effectiveness of the therapy was dependent on the size of a tumor, but tended to correlate with the total dose of ADM.

As to adversed reactions, no symptom and sign except urethro-cystitis was observed.

は じ め に

膀胱腫瘍に対しては、外科療法・化学療法・放射線療法および免疫療法が行なわれている。そのうち、化学療法としては、抗癌剤を内服や注射などの全身的投与法によらず、局所的な投与による動脈内注入療法や膀胱腔内注入療法なども実施されている¹⁻³⁾。

著者は、より抗腫瘍効果を高めかつ副作用を少なくする目的のため、adriamycin（以下 ADM）による局所注入療法を行なったので、臨床経過を中心に報告する。

対 象 と 方 法

大阪市立大学医学部泌尿器科およびその関連病院に

入院または通院している男子6例，女子1例計7例を対象とした（Table 1）。年齢は31～81歳，平均年齢55.6歳である。腫瘍分類は大阪膀胱腫瘍研究会の基準

Table 1. 対 象

CASE	Sex	Age	Diagnosis
1) K. T. (4262)	♂	51	TCC (Grade II, m)
2) K. T. (4328)	♂	51	TCC (Grade II, S)
3) U. S. (4349)	♀	81	TCC (Grade IV, m)
4) H. K. (4329)	♂	33	TCC (Grade II, m)
5) S. N. (4355)	♂	73	TCC (Grade II, S)
6) K. Y. (Y-01)	♂	31	TCC (Grade II, m)
7) M. M. (Y-02)	♂	69	TCC (Grade II, m)

TCC: Transitional cell carcinoma
S: Solitary
m: multiple

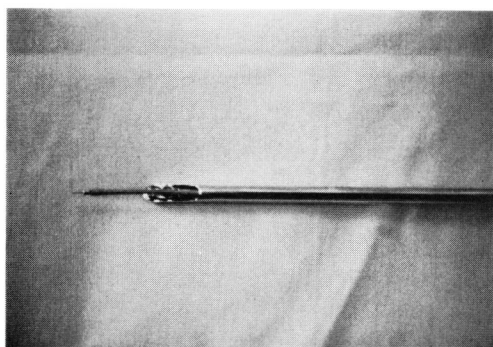


Fig. 1. 使用した26G注射針付きの尿管カテ
テル

Table 2. adriamycin の投与回数, 効果判定,
副作用

CASE	I	II	III	総量 (mg)	判 定	副作用
K. T. (4262)	1 (2)*			2	有効 (+)	(-)
K. T. (4328)	1 (4)	2 (3)		10	著効 (H)	(-)
U. S. (4349)	2 (3)	5 (1)	5 (2)	21	著効 (H)	(-)
H. K. (4329)	1 (2)			2	無効 (-)	(-)
S. N. (4355)	5 (1)	10 (1)		15	有効 (H)	(-)
K. Y. (Y-01)	1 (1)			1	無効 (-)	(-)
M. M. (Y-02)	1 (2)			2	やや有効 (+)	(-)

* 濃度mg/ml (注入箇所数)

Table 3. 効果判定基準

著効 (H) ……腫瘍組織の消滅したもの
有効 (H) ……腫瘍組織の進展停止または崩壊
やや有効 (+) ……腫瘍組織の一部崩壊
無効 (-) ……変化なし

にしたがった。組織学的検索のため、punch biopsyを局所注入療法前に行ない、組織型・組織学的悪性度(Grade)を決定した。

局所注入の方法は、バーガー氏手術用膀胱鏡またはストルツ尿道鏡を用いて、当教室で作製した26G注射針を付けた尿管カテテルを腫瘍基部の粘膜下組織または腫瘍自体に穿刺し (Fig. 1), 抗癌剤として組織親和性の強い ADM を局注した (Table 2)。1回注入量は腫瘍自体の大きさにもよるが、1箇所あたり 1~5 mg/ml を腫瘍の 2~3 箇所局注した。効果判定のため、初回局注後より約 1 週間おきに膀胱鏡検査を行ない、腫瘍の肉眼的所見ならびに他の膀胱粘膜面を観察した。抗腫瘍効果が充分認められない時は、同様の方法で ADM を 1 週間毎に繰り返し局注した。このため、局注した ADM 総量は 1~21 mg であった。効果判定は Table 3 に示す基準で行なった。なお、自覚症状ならびに他覚的所見 (内視鏡所見ならびに血液検査) を定期的にチェックした。

結 果

膀胱腫瘍に対する ADM 局所注入療法の効果は Table 2 に示すごとくで、著効 2 例、有効 2 例、やや有効 1 例、無効 2 例であり、その有効率は 71.4%であった。

副作用については、内視鏡操作による尿道刺激症状がみられたが、ADM 投与中による経験する脱毛・胃腸障害・心臓障害などは認められず、また、血液像・血液生化学的検査上にも異常はみられなかった。

つぎに著効例を供覧する。

症例 1 ; S. T., ♂, 51 歳, 顕微鏡的血尿を主訴に

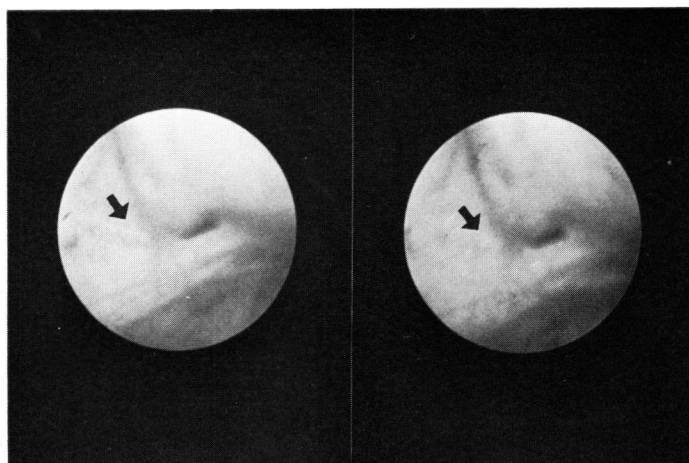


Fig. 2. 症例 1 (4328) S. T., 51 y.o., ♂. 右尿管口付近に小豆大の乳頭状腫瘍 (矢印) が観察される。

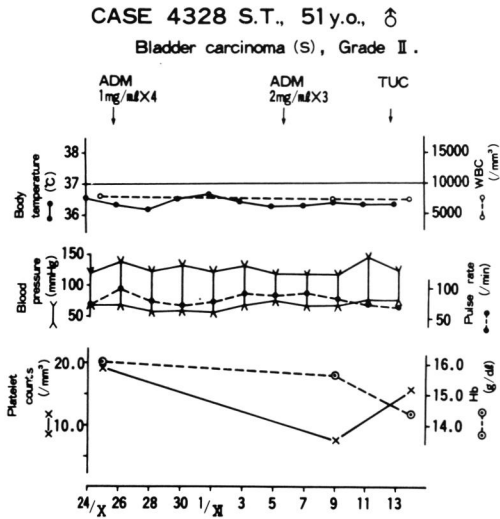


Fig. 3. 症例1の経過

来院。排泄性腎盂造影像には異常みられず、膀胱鏡検査にて右尿管口付近に小豆大の乳頭状腫瘍が観察された (Fig. 2)。組織診断の結果は移行上皮癌 transitional cell carcinoma (TCC), Grade II。ADM 局注療法を Fig. 3 に示すように行なったが、その間、自他覚的に異常を認めなかった。18日目に TUC を行なったが、その際、膀胱内には腫瘍は観察されず、局注部位の浮腫 ならびに 発赤と 白苔の付着が認められた (Fig. 4)。組織像としては、組織の壊死を間質浮腫が認められた (Fig. 5)。ADM 局注後6ヵ月目の膀胱鏡検査でも、腫瘍の再発はなく、膀胱粘膜面が胃潰瘍の修復時と類似した“粘膜集中像”として観察された。現在外来にて経過観察中である。

症例2；U. S., ♀, 81歳, 膀胱炎症状を主訴に当外来を受診。排泄性腎盂造影では特に異常を認めなかったが、膀胱鏡の観察にて左側壁に示指頭大の有茎性

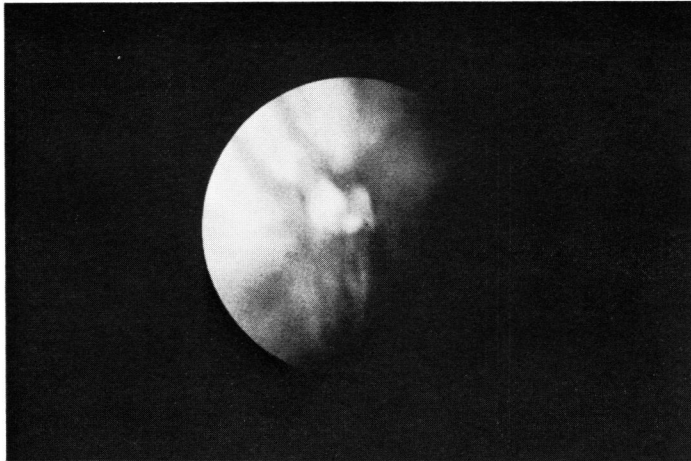


Fig. 4. 症例1 (4328) S.T., 51 y.o., ♂. 腫瘍は観察されず、局注部位の浮腫 ならびに 発赤と 白苔の付着が認められる。

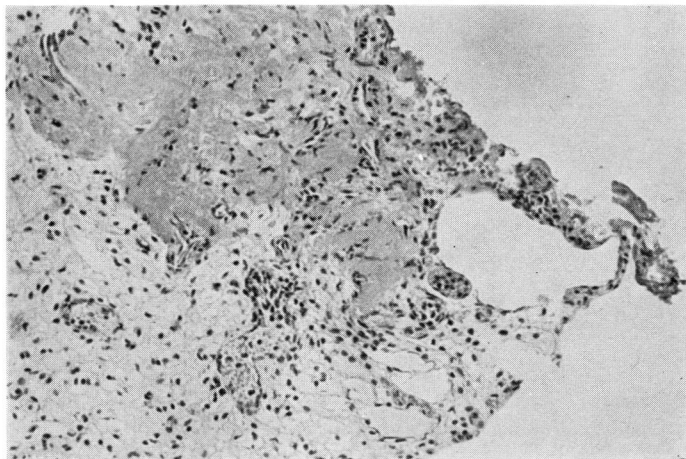


Fig. 5. 症例1 (4328) S.T., 51 y.o., ♂. 局注後18日目の組織像。腫瘍壊死と間質浮腫がみられる。

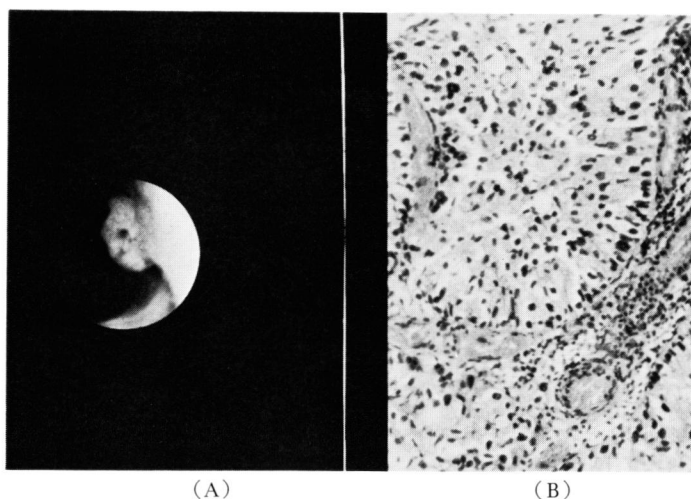


Fig. 6. 症例 2 (4349) U.S., 81 y.o., ♀. (A) 膀胱鏡にて左側壁に示指頭大の有茎性腫瘍が観察される. (B) 組織像は Transitional cell carcinoma, Grade IV (H & E 染色, $\times 100$).

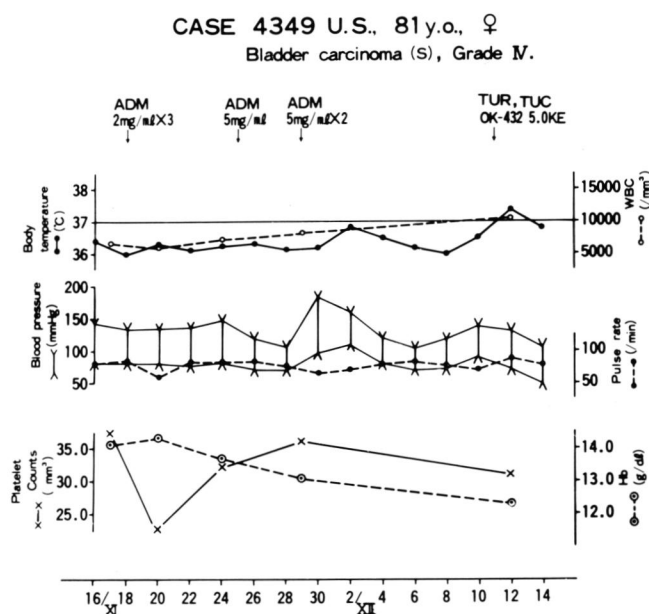


Fig. 7. 症例 2 の経過

膀胱腫瘍がみられた。その組織像は TCC, Grade IV (Fig. 6).

ADM 局所療法を Fig. 7 に示すように行ない、21 日目に TUR・TUC ならびに OK-432 5.0 KE 局注を行なった。膀胱鏡による経時的な観察では、局注後 1 週間目に膀胱腫瘍の表面は粗造・浮腫状を示し、一部壊死のため黒変していた (Fig. 8)。局注後 2 週間目には、腫瘍は肉眼的に消失し、周辺部の膀胱粘膜面は依然として浮腫状・発赤を示しており、白苔が付着し

ていた (Fig. 9(a))。この白苔は 3~6 カ月間付着しており、その後は症例 1 と同様 “粘膜集中像” を示した (Fig. 9(b))。現在外来にて経過観察中であるが、再発像は認められない。

考 察

膀胱腫瘍に対して、膀胱全摘術や膀胱部分切除術などの外科的療法、ADM・bleomycin などを用いた化学療法、Linac を用いた放射線療法、Bacillus Calmette-

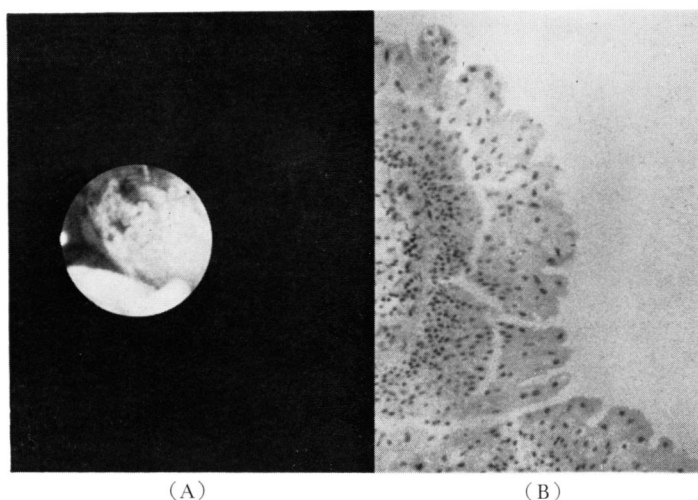


Fig. 8. 症例 2 (4349) U. S., 81 y.o., ♀. (A) 局注後 7 日目. 腫瘍表面は粗造で浮腫気味, 一部壊死像も観察される. (B) 組織像は腫瘍細胞の膨化及び間質の浮腫を呈している (H & E 染色, $\times 100$).

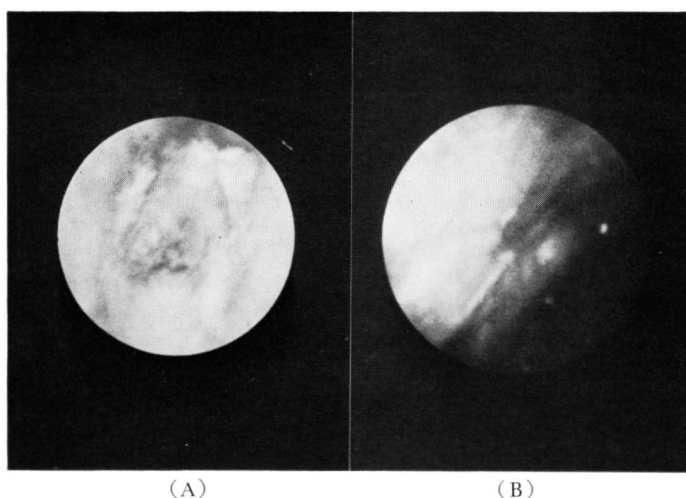


Fig. 9. 症例 2 (4349) U. S., 81 y.o., ♀. (A) 局注後 14 日目. 膀胱腫瘍は消失し白苔の付着がみられる. (B) 局注後 6 カ月目. 白苔も消失し, “粘膜集中像”を呈す. 腫瘍再発像は認めない.

Case 54-984, T. W.

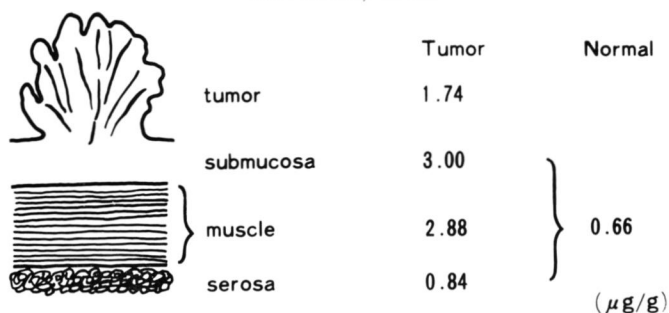


Fig. 10. Adriamycin 10 mg 局注後 18 日目の組織内濃度.

Gúerin (BCG) または OK-432 を用いた免疫療法が行なわれている。

そのうちでも、化学療法としては、抗腫瘍効果が大きく、副作用の発現の軽微な投与方法が各研究施設で検討されている。著者はその方法の1つとして、ADM による局所注入療法を行なった。

今回使用した ADM は、臓器吸着性が強くかつ濃度依存性もあるという特徴を有しており、局所注入療法に至適と考えられたので、この薬剤を使用した。

さて、今回行なった局所注入療法の有効率は71.4%で、同様の研究・治療がなされている他施設での成績、たとえば ADM を用いた Nakazono ら (1978)⁴⁾ は78% (7/9 例)、田林ら (1979)⁵⁾ は100% (6/6 例)、油性 bleomycin を用いた上林・江藤 (1978)⁶⁾ は腫瘍の50%縮小を、佐藤ら (1978)⁷⁾ は80% (4/5 例)の有効率を報告している。これらの成績からみると、ADM・油性 bleomycin に有意差はみられない。

著者の得た成績をみてみると、比較的好成績を示していると思われるが、その治療効果を左右する諸因子としては、(1) 内視鏡下における局所注入療針の穿刺技術の問題、(2) 抗腫瘍剤と腫瘍の大きさとの関係、(3) 抗腫瘍剤の組織内濃度などがあげられる。そのうち(2) 抗腫瘍剤と腫瘍の大きさとの関係についてみると、Table 2 に示したように、ADM の局所総量と相関を示すように思われるが、その適応としても限界がある。すなわち、田林ら⁵⁾も報告しているように、表在性示指頭大以下の腫瘍が対象になると思われる。

一方、(3) 抗腫瘍剤の組織内濃度について、膀胱全摘術を要する症例に術前 ADM 10 mg を腫瘍数箇所に分けて局所注入し、その組織内濃度を測定した。Fig. 10 は ADM 局注後18日目の組織内濃度を示したものであるが、腫瘍内濃度は $1.74 \mu\text{g/g}$ 、粘膜下層には $3.00 \mu\text{g/g}$ 、筋層には $2.88 \mu\text{g/g}$ と各層に高濃度の ADM が検出された。しかし、同部の組織病理学的観察では、腫瘍組織の変性・壊死、出血巣を認め、粘膜下層に浮腫ならびに炎症性組織浸潤が観察されたが、膀胱固有層には異常を認めなかった。しかし、ADM 自体による正常組織の壊死も充分考えられ、また ADM 局注は細心の注意をはらって、行なう必要があると考える。

ADM 局注療法の副作用としては、使用 ADM 総

量が1~21 mg と少ないため、ADM 自体による副作用は(たとえば白血球・血小板減少など)皆無で、内視鏡操作による尿道刺激症状が認められただけであった。しかし、前述したように、正常組織内にも高濃度の ADM が観察され、血管壊死によると思われる出血ならびに膀胱タンポナードの報告もあり、局注後の十分な観察がのぞまれる。

以上より、ADM 局所注入療法は表在性膀胱腫瘍に対する非観血的かつ有用な膀胱保存的な治療法と考える。

今後症例を重ねるとともに、臨床的検討を加えていく予定である。

結 語

膀胱腫瘍の7症例に ADM 局所注入療法を行なった。

1) ADM 局注総量は1~21 mg で、その臨床効果は、著効2例、有効2例、やや有効1例、不変2例で、その有効率は71.4%であった。

2) 副作用として、内視鏡操作による尿道刺激症状が見られただけで、ADM そのものによる副作用は自覚的に認めなかった。

3) ADM 局注時の腫瘍組織の経時的変化として、局注後約1週間目には上皮細胞の剝離、間質の炎症性浮腫が、約2週間目には、腫瘍壊死像が観察された。

本論文の要旨は第4回尿路悪性腫瘍研究会、第27回日本化学療法学会総会で報告した

文 献

- 1) 井口正典・ほか：泌尿紀要，24：577~583，1978.
- 2) 早原信行・ほか：泌尿紀要，24：569~575，1978.
- 3) 尾崎雄次郎・日泌尿会誌，68：934~944，1977.
- 4) Nakazono, M. et al.: J. Urol., 119: 598~600, 1978.
- 5) 田林幸綱・ほか：癌と化学療法，6：633~641，1979.
- 6) 上村計夫・ほか：第1回尿嚢悪性腫瘍研究会記録，p. 29，1977.
- 7) 佐藤 仁・ほか：第1回尿路悪性腫瘍研究会記録，p. 29~30，1977.

(1980年2月8日受付)